Lane Medical Library

Aus der III. Medizinischen Klinik der Universität zu Berlin
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Die nervöse Regulation des Kohlehydratstoffwechsels

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Ilse Marcus
aus Berlin

Tag der Promotion: 28. 11. 1927

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29.

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Grotjahn

Referenten:

Prof. Dr. Goldscheider

Dr. Ernst Herzfeld

Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Auseinandersetzungen der letzten Jahre in bezug auf den Stoffwechsel des menschlichen Organismus steht zweifellos die Frage des Kohlehydratumsatzes. Hat doch die Entdeckung des Insulins durch die amerikanischen Forscher Banting und Best gerade dieses Gebiet einen mächtigen Schritt weiter gebracht und zahlreiche Anregungen für die Lösung von Teilproblemen und grundsätzlichen Fragen gegeben. Zwar bleibt noch manches unklare und strittige Kapitel, aber immerhin hat die inkretologische Auswertung der neuen Tatsachen eine solche Fülle wissenschaftlichen Materials beigebracht, daß jahrzehntelange Forschung der Sichtung und Deutung der durch die Entdeckung des Insulins in Fluß gekommenen Theorien und Experimente betreffend die hormonale Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels wird dienen müssen.

Anders ist es mit der zentral-nervösen Steuerung des Zuckerumsatzes. Hier wurden die Grundtatsachen dank der genialen Versuche des großen französischen Physiologen Claude Bernard früher bekannt, ehe man noch von der hormonalen Regulierung des Stoffwechsels etwas wußte. Zwar kann man die beiden hauptsächlichen Zügel des Stoffumsatzes, den chemischen durch die Hormone, und den nervösen nicht gut gesondert betrachten und einzeln in den Vordergrund stellen, sind sie doch viel zu eng miteinander verknüpft. Immerhin erscheint es aber reizvoll, hier einmal all das, was wir über die Zentren des Kohlehydratstoffwechsels im Nervensystem wissen, zusammenzufassen, zumal, da die diesbezüglichen Forschungen zu einem gewissen Abschluß gekommen sind und eine kritische Wertung der feststehenden Tatsachen wohl möglich ist.

Der Ausgangspunkt für alles, was wir über dies Gebiet wissen, ist jener berühmte Versuch von Claude Bernard, kurz Piqûre genannt. Durch Einstich (Piqûre) in den Boden des 4. Ventrikels, und zwar ander Spitze des Calamus scriptorius gelang es diesem Forscher an Versuchstieren (Kaninchen, Hunden und anderen Säugetieren) eine Vermehrung der Harnmenge

und gleichzeitige Zuckerausscheidung, also eine Art Diabetes — zwar von der nosologischen Einheit Diabetes mellitus verschieden — aber immerhin ähnlich, zu erzeugen. Damit war der Nachweis geführt, daß durch einen im Zentralnervensystem gesetzten Reiz eine vermehrte Zuckerausschüttung, also eine beträchtliche Störung des Kohlehydratstoffwechsels möglich sei. Der Frage, wieso und auf welchem Wege es zu dieser Zuckerausschüttung komme, ging Claude Bernard selbst nach. Er konnte nachweisen, und seine Untersuchungen wurden von Pflüger und Eckhardt späterhin bestätigt, daß nach Durchschneidung der Nervi splanchnici die Piqûre unwirksam sei, daß aber die elektrische Reizung der peripheren Stümpfe zu Glykosurie führte. Das Erfolgsorgan müßte also ein viscerales Organ sein. Was lag näher als die Leber anzunehmen, in der Claude Bernard das Glykogen, die tierische Stärke entdeckt und als Zuckerspeicher erkannt hatte. In der Tat konnte der Nachweis erbracht werden, daß nach der Piqûre der Glykogengehalt der Leber abnahm, und daß bei Tieren, deren Leber künstlich glykogenfrei gemacht worden war (durch Hungern), der Zuckerstich unwirksam war. In Fortsetzung dieser Versuche suchte man den Weg der Nervenleitung mittels Durchschneidungsversuchen genauer zu bestimmen. Claude Bernard selbst fand, daß Durchschneidung des Halsmarkes die Wirkung der Piqûre aufhebe. Später wiesen Freund und Schlagintweit nach, daß bei Unterbrechung des Brustmarkes oberhalb des 5. Segmentes die Glykosurie ausblieb. In dieser Höhe etwa verläßt die hier in Betracht kommende Nervenfaser mit einer vorderen Wurzel das Rückenmark und geht in der Gegend des Ganglion cervicale inferius in den Grenzstrang über. Von dort aus ginge die Leitung in den Nervus splanchnicus, und mit diesem in die Leber. So nahmen es wenigstens Claude Bernard und die älteren Autoren Pflüger und Eckhardt an.

Einen anderen Gesichtspunkt in diese ursprüngliche Theorie brachten die Versuche von Blum, dem 1901 der Nachweis gelang, daß Extrakt von Nebennierensubstanz — später wurde das daraus gewonnene Adrenalin, das man bald auch synthetisch herzustellen lernte — in den Körper des Versuchstieres injiziert, Hperglykämie und Glykosurie hervorrufe. Es wurde angenommen, daß der nervöse Reiz vom Boden des 4. Ventrikels nach

experimenteller Reizung über den Splanchnicus zur Nebenniere geführt, von dort auf hormonalem Wege (Adrenalin) zu rapidem Glykogenabbau in der Leber führe. Konnte doch histologisch ein Schwinden des Glykogendepots aus der Leber beobachtet werden. Injizierte man Nebennierenextrakt einem ausgehungerten Tiere, dessen Glykogenvorrat der Leber erschöpft war, so trat keine Zuckerausscheidung auf, wohl aber, wenn man das Tier vorher gefüttert hatte. Die Adrenalinglykosurie dauert 1 — 2 Tage, bei täglicher Injektion läßt sich eine kontinuierliche, jedoch in ihrer Intensität schwankende Glykosurie erzeugen, allerdings nur bis zu einem gewissen Zeitpunkte, denn bei häufiger Wiederholung gelingt es nicht mehr, eine Glykosurie hervorzurufen. Zum entscheidenden Nachweis sollten Exstirpationsversuche der Nebenniere dienen. André Mayer und später Kahn konnten auch in der Tat nach derartiger Versuchsanordnung keine Glykosurie nachweisen. Allerdings untersuchten diese Autoren nicht den Blutzucker. Aber auch von anderer Seite konnten ähnliche Versuche (Nebennierenexstirpation, kombiniert mit Durchschneidung des ductus hepaticus) zu keinem eindeutigen Ziele führen. Den Autoren Mayer und Kahn wurde auch entgegengehalten, daß die nach Exstirpation der Nebennieren entleerten Urinmengen viel zu klein seien, um für einen negativen Befund bewertet werden zu können. Nur die Blutzuckerbestimmung, als der empfindlichste Nachweis, wäre entscheidend. Und in der Tat konnten Freund und Marchand eine starke Erhöhung der Blutzuckerkurve bei nebennierenlosen Kaninchen, bei denen sie die Piqûre ausführten, nachweisen. Aber auch noch andere gewichtige Gründe gegen die Nebennierenhypothese der Piqûrewirkung wurden angeführt. Vor allem blieben die Versuche Blums nicht unbestritten. Pollak konnte im Gegensatz zu ihm den Nachweis erbringen, daß die Tiere nach einer Vorbehandlung, die Glykogenfreiheit verbürgt (langdauerndes Hungern, Strychninkrämpfe) auf Adrenalin doch noch Zucker ausschieden. Aehnlich wies Gigon nach, daß beim Kaninchen nur wenige Hungertage genügen, um die Piqûre wirkungslos zu machen; in diesem Falle wird die Leber glykogenfrei gefunden. Dagegen konnte die Adrenalinglykosurie auch nach vieltägigem Hungern — also trotz sicherer Glykogenfreiheit der Leber — noch hervorgerufen werden. Im

Gegenteil erzielte man durch chronische Adrenalindarreichung Glykogenansatz in der Leber und den Muskeln. Allerdings könnte man diesen letzten Einwand so entkräften, daß das Adrenalin als starkes glykogenauslösendes Hormon gleichzeitig einen beträchtlichen Reiz zur Glykogenneubildung ausübt. Es ist nicht einzusehen, und das ist die Schlußfolgerung aus diesen Experimenten, weshalb das durch den Zuckerstich mobilisierte Adrenalin prinzipiell anders wirken sollte, als das im Versuch injizierte.

H. Freund und F. Marchand machten darauf aufmerksam, daß weder nach der Piqûre noch nach der elektrischen Reizung der Nervi splanchnici ein erhöhter Adrenalingehalt des Blutes nachzuweisen sei. Ist schon dieses Argument fast beweisend, so konnten Trendelenburg und Fleischhauer ein weiteres, ausschlaggebendes anführen, welches ihrer Ansicht nach zur vollständigen Ablehnung der Adrenalintheorie bei der Piqûrewirkung führen muß. Sie bestimmten quantitativ die Adrenalinmenge, die bei intravenöser Dauerinfusion eine der Piqûrewirkung gleiche Glykosurie macht, und fanden, daß dazu eine Konzentration notwendig ist, die gleichzeitig eine hohe Blutdrucksteigerung hervorruft. Da diese bei der Piqûre ausbleibt, kann die Adrenalinämie nicht das ausschlaggebende Moment bei der Zuckerstichwirkung sein.

Man versuchte aber auch, das Problem von einem anderen Angriffspunkte aus zu lösen. H. Freund bemühte sich, durch möglichst vollständige Enervierung der Leber deren Beziehungen zur Piqûre klarzulegen. Diese Versuchsanordnung war aber in einer Hinsicht bedenklich: Um nämlich möglichst alle Nerven, die an der Leberpforte zusammen mit der Arteria hepatica eintreten zu durchtrennen, mußte der Hauptstamm der Arteria hepatica unterbunden und durchschnitten werden. Es fragt sich nun, ob diese eingreifende Störung der Leberernährung nicht den Wert dieser Versuche herabmindere. Daher studierte Haberer die Folgen der Unterbindung der Leberarterie und fand, daß, wenn genügend kollaterale Blutversorgung vorhanden sei oder sich ausbilde, sämtliche Aeste der Arteria hepatica unterbunden werden können, ohne daß das Leberparenchym wesentlich gestört werde. Dar-

aus ergibt sich, daß die Durchschneidung der Arteria hepatica keine erhebliche Fehlerquelle bei der Leberenervierung bedeutete.

Wie verhält sich nun der Kohlehydratstoffwechsel, der Glykogengehalt und die Fähigkeit der Glykogenbildung nach Unterbindung der Arteria hepatica? Die Versuche von Freund ergaben, daß die Piqûre, die meist einen Tag nach der Operation ausgeführt wurde, negativ verlief. Eine Verminderung des Glykogengehaltes der Leber, bedingt durch die Ernährungsstörung, war nicht die Ursache, denn nur in Fällen mit ausgebreiteter Parenchymschädigung war eine Störung des Glykogengehaltes und der Glykogenbildung nachweisbar. Freund zog also den Schluß, daß die Durchschneidung der in die Leberpforte eintretenden Nerven die Zuckerstichwirkung aufhebt.

Spricht aber die Fülle dieser Argumente gegen die Anschauung, daß die Nebenniere das Endorgan der nervösen Leitung von dem Claude Bernardschen Zentrum peripherwärts darstelle, so müssen doch hier auch die Beweise zusammengefaßt werden, die für die Nebennierentheorie sprechen. So vor allem kann kein Zweifel darüber bestehen, daß das Adrenalin tatsächlich das Leberglykogen abbaut. Interessant sind jene Versuche, die in der quantitativen Bestimmung der chromaffinen Substanz der Nebenniere ein Mittel sehen wollen, um zu prüfen, ob tatsächlich als Folge des Zuckerstiches eine erhöhte Abgabe von Adrenalin stattfinde. In der Tat konnten Borley, Kahn, Stewart und Rogoff eine Abnahme der chromaffinen Substanz, und damit verbunden eine erhöhte Absonderung von Adrenalin feststellen. Besonders elegant führte diesen Nachweis Jarisch, der eine Nebenniere des Versuchstieres enervierte, während die andere intakt blieb. Nach dem Zuckerstich war tatsächlich in dem noch in nervöser Verbindung steehenden Organ weniger Muttersutstanz des Adrenalin nachweisbar als in dem enervierten. Derselbe Autor ersann noch eine zweite, sehr einleuchtende Beweisführung: Er enervierte die Leber, und exstirpierte eine Nebenniere. Trotzdem bekam er Glykosurie. Ein weiteres sehr schönes Experiment stellten die französischen Autoren Tournade und Chabrol an: einem Hunde A. exstirpierten sie eine Nebenniere; von der zweiten leiteten sie die abführende Vene in die Vena jugularis eines Hundes B. Wurde nun dem Tiere A der Zuckerstich gemacht, so schieden beide

Tiere Zucker aus. Der Beweis ist ein doppelter: Das Inkret der Nebenniere bewirkt in der Tat als Folge der Piqûre eine Zuckerausschwemmung (Hund B). Aber es genügt auch der nervöse Reiz ohne Beteiligung der Niebenniere (Hund A) zur Piqûrewirkung.

Dies dürfte überhaupt die entscheidende Fassung des ganzen Problems sein: Das endgültige Erfolgsorgan der nervösen Regulation ist die Leber, die letzten Endes als Zuckerspeicher aufgefaßt werden kann. Zu ihr kommt der Reiz teilweise direkt, auf dem Wege der Nervenleitung, teilweise auf humoralem Wege über die Nebenniere. Letztere ist also am Kohlehydratstoffwechsel unter normalen Verhältnissen beteiligt, ihre Funktion ist aber in diesem Falle keine obligatorische, sondern kann gegebenenfalls ausfallen.

Schließlich sei hier noch die Theorie von A. Weil angeführt, der auf andere Weise die Frage der Beteiligung der Nebenniere zu lösen versucht, und die vielen, sich gegenseitig widersprechenden Argumente miteinander in Einklang zu bringen sich bemüht. Dieser Autor wies nämlich darauf hin, daß im Gegensatz zu den mit großen Dosen arbeitenden pharmakologischen Versuchen die physiologische Aufgabe des Adrenalins bei der geringen normalen Konzentration im Blut nicht darin zu suchen sei, daß es selbst erregend, reizbildend wirke, sondern daß es nur die Endigungen des sympathischen Nervensystems für nervöse Reize empfänglicher mache. Der zentrale Reiz, der durch die Piqûre erzeugt wird, regt die Leberzellen zu vermehrtem Glykogenabbau an. Gleichzeitig werden aber auch die Nebennieren durch die im Splanchnicus verlaufenden sympathischen Nervenfasern zu vermehrter Sekretion angeregt. Die vermehrte Adrenalinabsonderung bedingt ihrerseits wieder erhöhte Nervenerregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen in der Leber, so daß dadurch die Hyperglykämie größere Werte erreichen wird als nach Ausschaltung der Nebennieren. Die vermehrte Adrenalinabsonderung bedingt aber auch eine Erregbarkeitssteigerung der Niere im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit für Zucker. Das Wesentliche wäre also eine Summation der Reize und Wirkungen. Jedenfalls hat diese Anschauung viel Bestechendes und ließe eine Beteilung der Nebenniere am Kohlehydratstoffwechsel als peripherisches Endor-

gan der nervösen Regulation wohl möglich erscheinen, zumal da gewichtige Einwendungen wie die von Trendelenburg und Fleischhauer durch diese Auffassung nicht mehr stichhaltig sind.

Haben wir bisher, von der Claude Bernardschen Versuchsanordnung ausgehend, den Weg der nervösen Regulation von dem Zentrum im Boden des 4. Ventrikels in die Peripherie verfolgt bis zu den Endorganen, deren Tätigkeit in den Komplex der hormonalen Stoffwechselregulation eingreift, so wenden wir uns jetzt wieder dem Zentralnervensystem zu. Scheint es zwar, als würde das System der Drüsen mit innerer Sekretion, vielfältig ineinandergreifend, die Hauptrolle bei der Regulierung des Stoffwechsels spielen, so darf doch die nervöse Leitung keineswegs unterschätzt werden. Lehren uns doch viele Tatsachen, daß im zentralen Nervensystem die oberste Instanz für die Beherrschung des stofflichen Geschehens zu suchen sei, wenn auch der reziproke Einfluß der Drüsen auf die nervösen Zentren unbedingt Beachtung verdient. Wo haben wir nun jene eben angedeuteten Zentren zu suchen? Die Physiologie lehrt, daß die Regulation des Stoffwechsels zu den vegetativen Funktionen gehört, die vom Sympathikus und Parasympathikus („Lebensnerven" nach L. R. Müller) beherrscht werden. Dieses System hat nun seinen Ursprung einerseits in spinalen Zentren (thorakal-lumbaler und sakraler Abschnitt), andererseits zentral im Mittelhirn (Bereich der vorderen Vierhügel) und schließlich in der Medulla oblongata. Dort, im verlängerten Mark, ist als Zetrum der vegetativen Funktionen der dorsale oder sympathische Vaguskern bekannt geworden, der histologisch aus einer Ansammlung teils bipolarer, teils keulenförmiger Nervenzellen besteht.

Konnte die Versuchsanordnung der Piqûre nichts Näheres darüber aussagen, ob gerade dieser oder ein anderer Kern die bedeutungsvolle Beziehung zum Kohlehydratsstoffwechsel besitzt, so mußten genauere und detaillierte Untersuchungen zur Lösung dieser wichtigen Frage herangezogen werden. F. H. Lewy untersuchte eingehend den soeben erwähnten Kern. Er konnte feststellen, daß innerhalb der dorsalen Vagussäule kleinere Ursprungszellen sympathischer Fasern liegen, die in ihrem weiteren Verlaufe durch den Splanchnicus zur Nebenniere und somit zu den Er-

folgsorganen, mit denen wir uns oben beschäftigt haben, führen. In Fortsetzung dieser Untersuchungen fanden Brugsch, Dresel und F. H. Lewy auf Grund experimenteller Untersuchungen am Kaninchen, auf Grund von Stoffwechselbefunden und späterer systematischer histologischer Untersuchungen an Serienschnitten der Medulla oblongata, daß durch Zerstörung des sogenannten dorsalen Vaguskernes Hyperglykämie und Glykosurie erzeugt werden kann ohne gleichzeitige Vermehrung von Harnmenge und Kochsalzausscheidung. Verletzungen in unmittelbarer Nähe des Kernes steigern dagegen nur den Blutzucker, ohne zu Zuckerausscheidung zu führen. Die Autoren schlagen daher vor, diesen Kern als vegetativen Oblongata- oder als Glykogenkern zu bezeichnen. Die weiteren Untersuchungen dieser Autoren zeigten nun, daß es nicht gleichgültig sei, ob der ziemlich ausgedehnte Kern an einer beliebigen Stelle getroffen wird. Sie konnten vielmehr den Nachweis führen, daß nur die kaudale Hälfte geeignet ist, einen Abbau des Glykogens hervorzurufen. Bei ihren Versuchen fiel es nun den Forschern auf, daß in manchen Fällen der Stich in die Medulla oblongata zu einem Absinken des Blutzuckers führte, und weitere Untersuchungen zeigten, daß man das umgekehrte Bild wie nach der Piqûre, also ein Absinken des Blutzuckers erhält, wenn man den vegetativen Oblongatakern weiter nach vorn, insbesondere in seinem vordersten Abschnitt verletzt. Es muß sich also im vordersten Teil des Nucleus dorsalis ein Hemmungszentrum für die Zuckerausscheidung befinden. Wie läßt sich diese Hemmung erklären? Es wird wohl von dort aus ein Organ innerviert, welches ein Hormon absondert, das im Gegensatz zum Adrenalin den Glykogenabbau hemmt. Dieses Hormon kennen wir, es ist das Insulin, das Organ ist das Pankreas. Es war also der Beweis zu erbringen, daß die Innervation des Pankreas, wenigstens in seiner inkretorischen Tätigkeit vom vorderen Teil des vegetativen Oblongatakernes aus erfolgt. Es würde nun in der Tat an Hunden nach vollständiger und partieller Exstirpation des Pankreas retrograde Regeneration im oralen und dorsalen Teil des Vaguskernes gefunden. Es liegen also in diesem Kern zwei durch ihre Lage und die Morphologie ihrer Zellelemente wohl unterscheidbare Zellgruppen, denen die Regulation des Zukkerstoffwechsels obliegt. Die eine von ihnen ist ein sympathi-

sches Zentrum, das seine Tätigkeit auf dem Wege über die sympathischen Ganglien, den Splanchnicus und die Nebennieren ausübt, während die andere ein parasympathisches Zentrum darstellt, welches das Pankreas innerviert. Wir können daher, auf Grund dieser Versuche, die Nebenniere als ein sympathisches, das Pankreas als vagisches Organ auffassen, was mit den Lehren der experimentellen Pharmakologie in Einklang steht.

Dem ganzen Aufbau des Nervensystems entspricht es aber, daß die Zentren im Rückenmark und der Medulla oblongata isolierten Funktionen vorstehen, wie die Vorderhornzellen isolierte Muskelbewegungen in Gang setzen. Den Vorderhornzellen sind andere Zentren im höher gelegenen zentralen Nervensystem übergeordnet, von welchem aus synergistische Bewegungen ermöglicht werden. So war es anzunehmen, daß auch für die vegetativen Funktionen ähnliche zentrale Einrichtungen vorliegen müßten. Die Kerne des Mittel- und Zwischenhirns schienen diese übergeordneten Regulatoren zu sein.

Das Experiment bestätigte diese Vermutung. Brugsch, Dresel und Lewy zeigten, daß auf Zerstörung des dorsalen Vaguskernes im Zwischenhirn retrograde Degeneration in einem bestimmten Kerngebiet auftritt, das ungefähr dem Nucleus campi Forel von Cajal entspricht, und das von Lewy als „Nucleus periventricularis" bezeichnet wird. Es gibt aber auch auch schon ältere Experimente, die die Beziehungen der Zwischenhirnzentren zum Kohlehydrat- und dem damit eng verbundenen Wasserhaushalt betonten. Bereits im Jahre 1878 konnte Eckhardt diese Beziehungen demonstrieren, indem er bei Reizung der Corpora mamillaria Polyurie feststellte. Aschner bestätigte dies 1909. Ihm gelang es, durch elektrische Reizung des Hypothalamus Polyurie und Glykosurie bis zu 4 % Saccharum zu erzeugen. Er hat somit als Vater des Hypothalamus-Zuckerstiches zu gelten, der ungefähr in jener Gegend ausgeführt wurde, wo Karplus und Kreidl das ungemein wichtige sympathische Zentrum entdeckten, dessen Reizung sich auf alle vom Nervus sympathicus innervierten Organe fortpflanzt. Leschke fand nach Einstich ins Tuber cinereum dicht am Infundibulum Polyurie mit und ohne Zuckerausscheidung.

Nach diesen übereinstimmenden experimentellen Untersuchungen kann kein Zweifel mehr bestehen, daß es Zentren für

den Kohlehydratstoffwechsel im Zwischenhirn gibt. Der Versuch einer genauen anatomischen Lokalisation förderte zahlreiche Details zu Tage, die für das Verständnis des komplizierten vegetativen Lebens von höchster Bedeutung sind. Außer dem Nucleus periventricularis von Lewy lernten wir so eine ganze Reihe vegetativer Zentren kennen, so

die substantia grisea centralis
Nucleus supraopticus
Nucleus mamillaris cinereus
Nucleus paramedianus und das
Corpus subthalamicum (Corpus Luysii).

Alle diese Gebilde sind Endstätten von Faserzügen, die aus dem Corpus striatum entspringen und ein engmaschiges Nervengeflecht bilden, von dem kleine Bezirke als „Inseln" umsponnen werden. Diese anatomische Verbindung der vegetativen Zentren kommt auch in den funktionellen Beziehungen zum Ausdruck. Zahlreiche ganz verschiedenartige Organfunktionen werden von hier aus reguliert, und die räumliche Nähe dieser Zentren erklärt die Vielheit der Symptome bei experimenteller und spontan pathologischer Veränderung. So weiß man heute, daß folgende Funktionen vom Zwischenhirn aus beeinflußt werden:

Innervation der glatten Muskulatur des Auges
Kontraktion von Blase und Gebärmutter
Wärmeregulation
Vasomotilität, Blutdruck
Schweiß-, Tränen- und Speichelsekretion
Wasserhaushalt, Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel.

Obgleich diese Zentren unmittelbar benachbart gelegen sind, ist doch durch feine Untersuchungsmethoden eine Differenzierung möglich. Trotzdem, um nur ein Beispiel anzuführen, der Nucleus periventricularis in unmittelbarer Nähe des die sympathische Innervation des Auges regulierenden Zentrums gelegen ist, bleibt doch eine Verletzung dieses Zentrums ohne Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. Herzfeld, Kroner und Krüger konnten in diesem Falle weder Veränderungen der Blutzuckerwerte noch der Zuckerausscheidung bei intravenöser Traubenzuckerzuführung nachweisen.

Ganz besonders interessant und jedenfalls auch wesentlich sind Verbindungen, die von den beschriebenen vegetativen Zentren zu einer Drüse führen, die allem Anschein nach auch Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel hat: zur Hypophyse. Greving konnte an gefärbten Horizontalschnitten eine Faserverbindung vom Nucleus supraopticus durch das Tuber cinereum und durch den Hypophysenstiel zur Pars neuralis der Hypophyse feststellen; er nannte sie Tractus supraoptico-hypophyseus.

Wie eng die Beziehungen zwischen Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel sind, ist heute schwer abschätzbar, da gerade hier noch manches dunkle und unklare Kapitel einer Lösung harrt. Daß die Akreomegalie, also eine rein hypophysäre Erkrankung, häufig mit Diabetes mellitus einhergeht, führte zu der Vermutung, auch der Diabetes sei auf eine Erkrankung der Hypophyse zurückzuführen. In 25 % der Fälle von Akromegalie liegt Glykosurie vor. Davon sind die Hälfte echter Diabetes (Davidoff und Cushing). Wahrscheinlicher aber beruht dieser Zusammenhang auf Druckwirkung des die Akromegalie bedingenden eosinophilen Adenoms auf die Stoffwechselzentren des Zwischenhirns oder aber auf einer durch die Erkrankung der Hypophyse ausgelösten Gleichgewichtsstörung im endokrinen System. Aber da keineswegs alle Fälle von Akromegalie die Kombination mit der Zuckerharnruhr zeigen, bleibt diese Annahme bloße Vermutung. Ferner berichtete Borchardt, daß er nach Injektion eines eiweißfreien Hypophysenextraktes beim Kaninchen Glykosurie beobachtet habe. Die Kontrollversuche zeigten aber, daß dies keine konstante Erscheinung sei, denn keineswegs gelingt es immer, durch Injektion von Hypophysenextrakt Zuckerausscheidung zu erzeugen. Wohl aber scheinen die Versuche von Cushing beweisendes Material zu erbringen. Er beobachtete nämlich Glykosurie nach teilweiser Exstirpation der Hypophyse. Mit seinen Mitarbeitern Weed und Jacobsen wiederholte er die Claude Bernardsche Versuchsanordnung, nur in einer modifizierten Form. Er behauptet, daß der Zuckerstich noch wirksam sei trotz Ausschaltung aller Bahnen, die zur Nebenniere führen, wenn nur die Bahnen zur Hypophyse erhalten seien. Werden jedoch diese zerstört, so gelänge es nicht Glykosurie durch Einstich in den Boden des 4. Ventrikels zu erzeugen. Es konnten aber Brugsch, Dresel und Lewy die Cushing-

schen Versuche nicht bestätigen. Bei seinen hervorragenden Exstirpationsversuchen konnte wohl selbst dieser meisterhafte Hypophysenchirurg eine Verletzung der Zentren an der Hirnbasis nicht vermeiden.

Daß tatsächlich den Zentren im Zwischenhirn eine große Bedeutung zukommt, beweisen zahlreiche Versuchsanordnungen mit Entfernung verschiedener Hirnteile. Wird das Zwischenhirn von den kaudalen Teilen abgelöst, so entsteht eine entschiedene Störung des Kohlehydratstoffwechsels, die sich darin äußert, daß nach intravenöser Zuckerzufuhr eine starke Hyperglykämie entsteht, die viel länger anhält als normal. Werden aber die corpora striata, in denen das oberste Zentrum angenommen wird, von den subthalamischen Zentren abgesondert, so tritt eine mächtige und langdauernde Erhöhung des Blutzuckers auf, die im Gegensatz zur Piqûre und dem Hypothalamusstich nicht vorübergehend ist, sondern bis zum Tode des Tieres andauert.

Wie diese Zentren den Stoffwechsel regulieren, darüber gibt es natürlich heute nur Vermutungen, die allerdings durch manche feinen Beobachtungen gestützt werden.

Wenn wir uns vor allen Dingen über die regulatorische Funktion der Oblongatazentren ein Bild machen wollen, so werden wir uns ihre Tätigkeit so vorstellen müssen, daß das sympathische und parasympathische Zentrum in feinster Weise auf Veränderungen des Blutzuckers reagieren. Ehe diese Ansicht, die auf Pollak zurückgeht, durchdrang, gab es darüber die verschiedenartigsten Theorien. Claude Bernard glaubte an eine zentripetale nervöse Leitung, die von den einzelnen Organen zum Zentrum führe. Später nahmen einzelne Autoren an, daß es verschiedene chemische Stoffe seien, die regulatorisch wirkten. So hatten v. Noorden die Milchsäure, Elias die Wasserstoffionen im Auge. Erst, wie schon erwähnt, Pollak lehrte, daß der Blutzuckerspiegel selbst diese Regulation vermittle, ebenso wie die Körpertemperatur durch zentrale Erwärmung oder Abkühlung sich selbst auf gleicher Höhe hält. Ein Steigen des Blutzuckers hat also eine Erregung im parasympathischen, und eine Hemmung im sympathischen Kern zur Folge. Von ersterem führt der Weg durch den Vagus zum Pankreas, welches in erhöhtem Maße Insulin sezerniert, wodurch ein Herabsinken des Blutzuckers bewirkt wird. Im gleichen Sinne

wirkt die Hemmung der sympathischen Faser, die die Zuckerausschüttung stoppt. Sinkt umgekehrt aus irgend einem Grunde der Zuckerspiegel im Blut, so ist dies der adäquate Reiz für das sympathische Zentrum, welches auf dem Wege über den Splanchnicus durch die Leber eine momentane Erhöhung der Zuckerbildung bewirkt; zugleich wird auf parasympathischem Wege die Insulinsekretion gehemmt. Dieses Zentrum in der Medulla oblongata ist nun auf eine gewisse Höhe des Blutzuckerspiegels eingestellt, wie etwa ein Thermostat auf eine bestimmte Temperatur eingestellt ist. Die absolute Höhe dieses Niveaus reguliert ein übergeordnetes Zentrum, eine Annahme, die durch verschiedene Erfahrungen wahrscheinlich gemacht wird. Dresel und Lewy fanden bei Fällen von Diabetes mellitus, bei denen die Regulation des Blutzuckers darniederliegt, schwere histologische Veränderungen (Lipoidschollen etc.) im Corpus striatum. Da ihre Untersuchungen an Gehirnen von im Coma diabeticum gestorbenen Patienten gemacht wurden, kann aber mit Recht gefragt werden, ob diese Veränderungen die Ursachen, oder aber die Folgen der schweren azidotischen Veränderungen seien, die ja alle Gewebe benachteilige. Man fand aber auch bei Fällen von Paralysis agitans, welcher Symptomenkomplex auf einer Encephalitis des striären Anteils beruht, Störungen im Kohlehydrathaushalt, die sich zwar nicht in einer Erhöhung des Nüchternblutzuckers, wohl aber in einer länger als normal dauernden Erhöhung des Zuckerspiegels nach Zuckerzuführung äußert. Da aber auch Stichversuche am Kaninchen zeigten, daß Verletzungen an dieser Stelle Aenderung des Blutzuckerspiegels bewirkt, kann man mit einiger Begründung behaupten, daß die Einstellung des Blutzuckers auf ein bestimmtes Niveau vom Corpus striatum abhängt. Von dort aus werden die vegetativen Zentren der nächst tieferen Instanz so beeinflußt, daß sie mit Hilfe der beim jeweiligen Reiz antagonistisch funktionierenden sympathischen und parasympathischen Fasern einen Blutzuckerspiegel von bestimmter Höhe einhalten.

Es darf aber nicht verhehlt werden, daß es manche Einwände gegen die hier entweckelte Theorie der Regulation des Kohledyratstoffwechsels gibt. Ergaben doch zahlreiche Experimente, daß Exstirpation des Großhirns, Durchschneidung des Rückenmarkes unterhalb der Medulla oblongata, des Hals- und Brustmarkes,

des Vagus und des Splanchnicus, sowie sämtlicher zur Leber führenden Nerven nur eine momentane Chokwirkung, keineswegs aber eine eingreifende Störung des Kohlehydratstoffwechsels zur Folge haben. v. Noorden äußert daher den Zweifel, ob tatsächlich die Zentren im Zwischenhirn und in der Medulla oblongata unbedingt nötig seien! Allerdings wird v. Noorden mit dieser Auffassung nur wenig Zustimmung finden.

Ob und in welcher Weise die Zentren des Hirnstammes, mit denen wir uns bisher beschäftigten, mit dem Großhirn in Verbindung stehen, weiß man noch nicht. Exakte Tatsachen liegen nur wenige vor. So bleibt nach Exstirpation des Großhirns beim Versuchstier der Blutzuckerspiegel, der das feinste Zeichen für einen ungestörten Kohlehydrathaushalt darstellt, auf normaler Höhe. Bei den wenigen großhirnlosen Kindern, die eine Zeitlang am Leben erhalten werden konnten, sind in dieser Hinsicht keine Besonderheiten vermerkt worden. Außerdem wissen wir aus der menschlichen Pathologie, daß von den organischen Erkrankungen des Nervensystems hauptsächlich die progressive Paralyse häufiger mit Glykosurie einhergeht. Gelegentlich findet man Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Tumoren, Blutungen, Commotionen, ohne daß diese Fälle besondere Anhaltspunkte für die Theorie ergäben. Von den Geisteskrankheiten sind es die depressiven Syndrome, die relativ oft mit Diabetes mellitus kombiniert sind (Schultze und Knauer). Bekannt ist es, daß große Aufregungen Glykosurie hervorrufen können. Man versuchte diese Frage auch experimentell zu klären, indem man Kaninchenversuche heranzog. Bei diesen Tieren findet man nämlich bei Narkose und gewissen Operationen Hyperglykämie, die man der menschlichen Aufregungshyperglykämie gleichsetzte. Man exstirpierte nun das Großhirn, aber der Blutzucker ging auch bei diesen Fällen in die Höhe, so daß Beziehungen dieser vermeintlichen psychischen Störung des Kohlehydrathaushaltes zur Großhirnrinde nicht nachgewiesen werden konnten. Auch sonst sind die Befunde wenig ergiebig. Maranon fand den Blutzuckerwert bei Fliegern nach außergewöhnlicher Aufregung erhöht, doch bleiben seine Ausführungen nicht unwidersprochen, denn gerade bei dem von ihm gewählten Beispiele kommen noch eine Reihe von anderen, nicht zu unterschätzenden Faktoren (Sauerstoffmangel, Hun-

ger etc.) in Betracht. Jedenfalls ist aber anzunehmen, daß eine psychische Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels wohl denkbar ist, wenn nicht direkt, so doch durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems, das durch Aufregung, Schreck, Freude immerhin deutlich beeinflußt wird.

Wenn wir nun nochmals zusammenfassend die nervöse Regulation des Kohlehydratstoffwechsels betrachten, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß das Großhirn den Zuckerspiegel nur auf dem Wege allgemeiner Tonusänderung des vegetativen Nervensystems beeinflußt. Das oberste Zentrum, das wir genauer kennen, liegt im Corpus striatum, von wo aus die Höhe des Blutzuckergehaltes bestimmt wird, der für jede Art spezifisch ist, und eine wichtige biologische Konstante darstellt. Vom Corpus striatum führen Bahnen zu den Kernen im Zwischenhirn, wo wahrscheinlich die Verbindung mit anderen Systemen des vegetativen Lebens, dem Wasser-, Fett- und Eiweißhaushalt hergestellt wird. Von dort aus verlaufen die Bahnen in die Medulla oblongata, wo der Nucleus dorsalis des Vagus einen wichtigen Regulator darstellt. In diesem Kerne liegen zwei Systeme, ein sympathisches und ein parasympathisches, die als „innere Sinnesorgane" gelten können. Ein Sinken oder Steigen des ihnen vom Blute zugeführten Zuckers bewirkt automatisch eine Vermehrung oder Verminderung der Zuckerabgabe. Daß ein doppelter Weg zur Regulierung da sein muß, ergibt sich daraus, daß dem Organismus in seinem Bestreben, den Blutzucker konstant zu halten, zwei Gefahren drohen: einmal ein zu großes Zuckerangebot, das andere Mal ein übergroßer Bedarf. Der eine dieser beiden Wege führt vom parasympathischen Zentrum durch den Vagus zum Pankreas — Hemmung der Zuckerausschüttung — der andere vom sympathischen über den Splanchnicus zur Leber und Nebenniere — Erhöhung des Blutzuckerwertes. — In diesen drüsigen Erfolgsorganen übernehmen dann chemische Boten (Hormone) die weiteren Aufgaben der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels.

Herrn Privatdozent Dr. Herzfeld spreche ich für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas und sein großes Interesse an der Arbeit herzlichsten Dank aus.

Literatur.

Aschner: Zentralblatt f. Physiologie Bd. 24.

E. Billigheimer: Kraus Brugsch Handbuch der inneren Medizin IV. Bd. 2. Teil: Vegetatives Nervensystem.

F. Blum: Kongress f. innere Medizin 1902: Ueber Nebennierendiabetes.

L. Borchardt: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, 1908: Hypophysenglykosurie u. ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie.

Brugsch u. *Dresel:* Kongreß f. innere Medizin 1920: Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata.

Brugsch, Dresel, Lewy: Kongreß f. inn. Med. 1921: Beiträge zur Stoffwechselneurologie und zur Regulation des Zuckerstoffwechsels in der Oblongata.

Brugsch, Dresel, Lewy: Kongreß f. inn. Med. 1922: Experimentelle Beiträge zur Frage des hypophysären Diabetes.

H. Cushing, H. Weed, C. Jacobson: American. journ. of physiol. Bd. 31 Proc. XIII, 1913.

Davidoff u. *Cushing:* Archives of internal medicine 1927.

H. Freund: Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 76, 1914: Welche Bedeutung hat die Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Lebernerven für den Zuckerstich

H. Freund u. *F. Marchand:* Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie B. 76, 1914: Ueber die Wirkungen des Zuckerstiches nach Nebennierenexstirpation.

H. Freund u. *E. Schlagintweit:* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, 1914: Ueber Zuckerstich u. Wärmeregulation.

A. Gigon: Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, 1925: Die Kohlehydrate des Blutes u. ihre Verarbeitung im Organismus.

Greving: 33. Kongreß Wiesbaden, Verhandl. d. Deut. Ges. d. inn. Med. 1921: Studien über vegetat. Zentren.

Haberer: Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 78, 1906.

Herzfeld, Kroner, Krüger: Exp. Unters. auf d. Gebiete d. veget. Nervensyst. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin Bd. 55, H. 5/6.

Jahrisch: Pflügers Archiv Bd. 158, 1914: Mechanismus der Piqûre-Glykosurie.

Kraus-Brugsch: X. Bd. 3. Teil Nervenkrankheiten: Kohlehydratstoffwechsel.

E. Leschke: Kongreß f. inn. Med. 1920: Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns.

— Kongreß f. inn. Med. 1922: Beiträge zur klin. Pathologie d. Hypophyse und des Zwischenhirns.

Maranon: Deut. med. Woch. 1919.
Morita: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, 1915.
L. R. Müller: Die Lebensnerven.
v. Noorden u. Jsaac: Die Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung.
L. Pollak: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, 1909: Klassifikation d. Glykosurien.
Peritz: Einführungen in d. Klinik der inneren Sekretion.
Rogoff: zitiert nach v. Noorden.
Schilf: Das autonome Nervensystem (Leipzig 1926).
Schultze u. *Knauer:* zitert nach v. Noorden.
A. Weil: Innere Sekretion.

Lebenslauf.

Ich, Ilse Marcus, geb. Oestreich, Tochter des verstorbenen Justizrat Oestreich, bin geboren am 9. VII. 1900 in Andernach Kr. Mayen (Rheinland). Ich besuchte das Mädchengymnasium (Realgymnasium) in Düsseldorf mit abschließendem Abiturientenexamen im Jahre 1918. Anschließend studierte ich an der Universität Bonn und bestand das Physikum im Juli 1922. Die klinischen Semester absolvierte ich an der Universität Berlin, wo ich im November 1926 das Staatsexamen bestand. Seit dem 10. November 1926 bin ich als Medizinalpraktikantin an der III. medizinischen Klinik (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider).